doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.07.10

J South Med Univ, 2016, 36(7): 932-935

临床研究

呼出气一氧化氮增高可预测亚急性咳嗽患者吸入激素治疗的反应性

叶艳梅,王燕红,倪 丽,梁健鹏,郁伟伟,吴月仙,赵文驱,熊 婧,姚利红,蔡绍曦,赵海金
南方医科大学南方医院呼吸与危重症医学科,慢性气道疾病实验室,广东 广州 510515

摘要:目的 评估亚急性咳嗽患者呼出气一氧化氮(FENO)表达水平及其指导吸入糖皮质激素(ICS)治疗的作用。**方法** 收集门诊2015年2~10月超过3周主诉为咳嗽的病人100例,包括亚急性咳嗽52例,慢性咳嗽48例,排除肺部感染,3~8周之间的咳嗽定义亚急性咳嗽,超过8周定义慢性咳嗽。评估病人症状、FENO值、肺量计以及治疗反应性。**结果** 以中位数(四分位数)判断,所有纳入对象的FENO值为19(12~30) ppb;亚急性咳嗽为16(9.5~29.8) ppb,慢性咳嗽为20.5(15.0~33.0) ppb,两者具有显著差别(Z=-2.245,P=0.025);其中亚急性咳嗽有15例(28.8%)的FENO≥25 ppb,慢性咳嗽20例(41.6%),两者占比无显著差异(χ^2=1.801,P=0.179)。以FENO≥25 ppb作为ICS治疗的临界值,35名患者中31人2周后咳嗽明显缓解,4人对ICS反应不佳。亚急性咳嗽(14/15,93.3%)和慢性咳嗽组(17/20,85.0%)ICS治疗反应良好,两者未见统计学差异(χ^2=0.588,P=0.443)。亚急性咳嗽组中,咳嗽变异性哮喘或嗜酸性粒细胞支气管炎组的FENO水平高于感染后咳嗽组。在病因分析中,咳嗽变异性哮喘或嗜酸性粒细胞支气管炎在亚急性咳嗽和慢性咳嗽中分别为23例(44.2%)和21例(43.8%),两者无显著差异(χ^2=0.002,P=0.961)。**结论** FENO可能成为亚急性咳嗽病因分析及ICS治疗反应性判断的重要标志
关键词:呼出气一氧化氮;亚急性咳嗽;慢性咳嗽;咳嗽变异性哮喘;激素反应性

High fractional exhaled nitric oxide may predict response to inhaled corticosteroid therapy in patients with subacute cough

YE Yanmei, WANG Yanhong, NI Li, LIANG Jianpeng, YU Weiwei, WU Yuexian, ZHAO Wenqu, XIONG Jing, YAO Lihong, CAI Shaoxi, ZHAO Haijin
Chronic Airway Diseases Laboratory, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To evaluate fractional exhaled nitric oxide (FENO) level in patients with subacute cough and its value in predicting the patients' response to inhaled corticosteroids (ICS) treatment. **Methods** A total of 100 patients with persistent cough lasting more than 3 weeks were enrolled, including 52 patients with subacute cough and 48 with chronic cough. FENO, spirometry, and responses to ICS therapy of the patients were evaluated. **Results** The recruited patients had a median (inter-quartile ranges) FENO level of 19 ppb (12-30 ppb). Patients with chronic cough had a significantly higher median FENO level than those with subacute cough (20.5 *vs* 16 ppb; *Z*=-2.245, *P*=0.025). A FENO level ≥25 ppb was recorded in 15 (28.8%) patients with subacute cough, as compared with 20 (41.6%) in patients with chronic cough (χ^2=1.801, *P*=0.179). With a FENO ≥25 ppb as the critical value to justify ICS treatment, 15 patients with subacute cough received ICS and 14 (93.3%) of them showed obvious relief of cough after 2 weeks of therapy, a response rate similar to that of 85.0% (17/20) in patients with chronic cough receiving the treatment (χ^2=0.588, *P*=0.443). In patients with subacute cough, those with cough variant asthma (CVA) or eosinophilic bronchitis (EB) had a significantly higher median FENO level than those with postinfectious cough [(16 (11-31) ppb *vs* 11 (8-19) ppb, *P*<0.01]. In the etiological analysis, CVA or EB was identified in 23 (44.2%) of the patients with subacute cough, as compared 21 (43.8%) in patients with chronic cough (χ^2=0.002, *P*=0.961). **Conclusion** FENO may be an important indicator for etiological diagnosis of subacute cough and for predicting the response to ICS treatment.
Key words: fractional exhaled nitric oxide; subacute cough; chronic cough; corticosteroid response

咳嗽是呼吸科门诊最常见的临床症状之一,占到呼吸科门诊的60%~80%。咳嗽按时间通常分为急性咳嗽(<3周)、亚急性咳嗽(3~8周)、慢性咳嗽(>8周)。亚急性咳嗽和慢性咳嗽病因均比较复杂,病程较长,严重影响病人生活质量[1]。亚急性咳嗽经常要考虑感染后咳嗽(PIC),有些PIC病人可以自愈,有些病人症状比较反复,目前对其发病机制尚不清楚。有研究报道激素可能对其中部分病人治疗有效[2]。临床研究证实咳嗽变异

收稿日期:2015-04-07
基金项目:国家自然科学基金(81270089,81470228);广东省自然科学基金(2015A030313236);广东省科技计划项目(2016A020215117);南方医院院长基金(2013C028)
Supported by National Natural Science Foundation of China(81270089, 81470228)
作者简介:叶艳梅,技师,E-mail: coco920wei@163.com;王燕红,在读硕士研究生,E-mail: 1090503163@qq.com。叶艳梅、王燕红共同为第一作者
通信作者:赵海金,博士,副主任医师, E-mail: haijin99@sina.com

性哮喘(CVA)及嗜酸性粒细胞支气管炎(EB)是慢性咳嗽中最常见的病因[3]。CVA和EB以气道嗜酸性粒细胞炎症浸润为主要病理生理特征,也是激素治疗反应良好的主要原因[4]。

呼出气一氧化氮(FENO)是一种无创、简便的气道炎症检测指标,适合广大基层推广使用。近年来很多研究证实FENO可以反映气道嗜酸性粒细胞性炎症[4-6],证明FENO可以作为哮喘激素治疗反应性判断的有效指标[4,7]。FENO在慢性咳嗽病因分析中也具有重要作用[8]。然而目前尚未见FENO用于亚急性咳嗽的诊断及激素治疗反应性判断的相关报道。因此我们假设对激素治疗反应良好的亚急性咳嗽病人可能FENO水平增高,且可用于激素治疗选择的有效指标。本研究旨在评估亚急性咳嗽患者FENO水平,探讨患者基于FENO选择吸入糖皮质激素(ICS)治疗的有效性,同时对比分析FENO在同期慢性咳嗽患者的诊治差异。

1 对象和方法

1.1 研究对象

我院2015年2~10月符合以下入选/排除标准的100例咳嗽患者,其中男36例,女64例;年龄18~75岁,平均37.0岁。

亚急性咳嗽/慢性咳嗽入选标准:(1)上呼吸道感染后持续3~8周,咳嗽作为唯一或主要症状定义亚急性咳嗽;持续超过8周的咳嗽作为唯一或主要症状定义慢性咳嗽;(2)无临床和影像诊断的明显肺部疾病;(3)年龄大于18岁;(4)未服用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物;(5)无抽烟史或近半年未抽烟。

排除标准:(1)确诊的慢性呼吸道疾病,如哮喘、慢性阻塞性肺疾病及囊性纤维化;(2)典型的哮喘、慢性阻塞性肺疾病症状如气喘及劳力性呼吸困难;(3)过去4周有吸入或口服糖皮质激素;(4)胸片有异常。

本研究获得南方医科大学南方医院医学伦理委员会批准。在参加本研究前,均取得患者及/或其法定监护人的知情同意。

1.2 研究设计

本研究为南方医科大学南方医院单中心,观察性研究。符合入选/排除标准的咳嗽患者填写人口学特征及简化咳嗽积分。人口学特征包括:性别、年龄、过敏性鼻炎等。咳嗽确诊基于指南定义[9],病人完成胸片,肺通气功能及FENO检查,诱导痰检查等。咳嗽评分采用简化咳嗽积分:按中华医学会呼吸病学分会学组颁布的《咳嗽的诊断与治疗指南(2009)》的方法[9]进行。日间咳嗽症状积分分为无咳嗽(0分),偶有短暂咳嗽(1分),频繁咳嗽,轻度影响日常活动(2分),频繁咳嗽,严重影响日常活动(3分);夜间咳嗽症状积分,无咳嗽(0分),入睡时短暂咳嗽或偶有夜间咳嗽(1分),因咳嗽轻度影响夜间睡眠(2分),因咳嗽严重影响夜间睡眠(3分),评分越高表示咳嗽越严重。评估基线及治疗2周后简易咳嗽积分。

1.3 肺功能检查

根据欧洲呼吸协会(ERS)标准用肺功能仪器进行测量(德国,Jaeger Master Screen),每例患者均进行3次测量,取个人最佳值,并记录第1秒用力呼气容积(FEV1),FEV1占预计值的百分比(FEV1% pred),用力肺活量(FVC)及小气道指标最大呼气中段流速(MMEF)和MMEF%结果。

1.4 FENO测定

按照瑞典NIOX MINO分析系统标准检测程序;嘱患者取坐位,呼气至残气位,对着过滤嘴深吸气至最大肺活量,然后缓慢呼气(流速50 mL/s),至少维持稳定流速10 s至系统提示检测完成为准;系统自动采集最后3 s平台期气体进行分析,定量显示结果。主要检测指标:FENO(ppb)(1 ppb=1×10^{-9} mol/L)。

1.5 诱导痰检查

根据中国咳嗽指南标准进行,计数400个非上皮细胞进行细胞分类,以诱导痰嗜酸性粒细胞≥3%定义嗜酸性粒细胞炎症。

1.6 统计学处理

应用SPSS 16.0统计软件包进行处理。计量资料以均值±标准差,独立样本比较采用t检验;不服从正态分布的计量资料以中位数(四分位数),即中位数(25%~75%)描述,采用非参数检验(Kruskal-Wallis检验、Mann-Whitney U检验);简化咳嗽积分治疗前后改变采用两独立样本的秩和检验;组间率的比较采用χ^2检验。FENO和痰嗜酸性粒细胞相关性检验,采用Spearman分析。

2 结果

2.1 患者一般资料

符合入选标准患者共100例,其中亚急性咳嗽52例,慢性咳嗽48例,初步病因分析显示:亚急性咳嗽组中PIC 23例(44.2%),CVA或EB 23例(44.2%),过敏性咳嗽6例(11.5%);慢性咳嗽组中PIC 9例(18.8%),CVA或EB 21例(43.8%),过敏性咳嗽14例(29.2%),上气道咳嗽综合征4例(8.3%);两组基线比较见表1。

2.2 FENO结果

所有纳入对象FENO值为19(12~30) ppb;相对于亚急性咳嗽组,慢性咳嗽更高(Z=-2.245,P=0.025);其中FENO≥25 ppb的例数占亚急性咳嗽组28.8%,占慢性咳嗽组41.6%,两者无显著差别(χ^2=1.801,P=0.179,表1)。

在病因分析中,亚急性咳嗽组中,CVA或EB组的FENO水平16(11~31) ppb高于PIC组的FENO水平11(8~19) ppb,而与过敏性咳嗽组24.5(18.7~35) ppb无显著差别。比较慢性咳嗽组中的FENO水平,CVA或EB组的28(16~45) ppb和过敏性咳嗽的25(20~33) ppb高于PIC组的15(11~19) ppb和上气道咳嗽综合征的

表1 患者一般资料

Tab.1 Baseline characteristics of the study sample

Index	Subacute cough	Chronic cough	*P*
Number (*n*)	52	48	
Male: Female	17:35	19:29	0.473
Age (*Mean*±*SD*, year)	37.1±11.7	36.9±13.6	0.276
Allergic rhinitis (Yes:No)	3:49	3:45	0.616
Cough time (*Mean*±*SD*, year)	4.9±1.6	44.8±66.8	<0.001
Night cough(Yes:No)	31:21	30:18	0.768
Simplified cough score on pretreatment day *	2 (2, 3)	2 (2, 3)	
Simplified cough score in pretreatment night *	2 (1, 3)	2 (1, 3)	
Simplified cough score on posttreatment day *	1 (1, 1)#	1 (1, 1)#	
Simplified cough score in posttreatment night *	1 (0, 1)#	1 (0, 1)#	
FENO (ppb)*	16 (9.5-29.8)	20.5 (15.0-33.0)	0.025
FENO≥25 ppb number (ratio)	15 (28.8%)	20 (41.6%)	0.179
CVA or EB number (ratio)	23 (44.2%)	21 (43.8%)	0.961

*Median (25%~75%); #*P*<0.05 *vs* Simplified cough score before treatment.

16(15~20) ppb,CVA或EB组和过敏性咳嗽后两者无显著差别。

CVA或EB在亚急性咳嗽和慢性咳嗽中分别占44.2%和43.8%,两者无显著差异(χ^2=0.002,*P*=0.961,表1)。

2.3 肺功能结果

亚急性咳嗽组中,相对于PIC组FEV1(105.3±13.6)%,CVA或EB组(96.5±15.3)有下降趋势,但未达统计学差异(*P*=0.098);MMEF在CVA或EB组(63.8±17.2)%显著低于PIC组(85.8±13.5)%,*P*<0.05;慢性咳嗽组中,UACS组和AC组的FEV1 pred%分别为(106.5±10.2)%和(110.5±20.6)%,CVA或EB组(88.8±19.6)%显著下降(*P*<0.05);MMEF在CVA或EB组(62.4±15.2)%显著低于PIC组(83.6±10.4)%,*P*<0.05。

2.4 诱导痰嗜酸性粒细胞与FENO关系

共计完成诱导痰细胞分类检查60例,包括亚急性咳嗽30例,慢性咳嗽30例,结果示FENO与痰嗜酸性粒细胞百分比存在显著正相关(R=0.328,*P*<0.001),单独分析亚急性咳嗽和慢性咳嗽组,FENO与痰嗜酸性粒细胞相关系数R分别为0.316(*P*<0.001)和0.338(*P*<0.001)。

2.5 基于FENO值进行ICS治疗效果判断

亚急性咳嗽和慢性咳嗽组在治疗后日间和夜间简化咳嗽积分均显著下调(*P*<0.05,表1)。对FENO≥25 ppb的咳嗽患者给予氟替卡松或布地耐德吸入治疗,ICS治疗组中共35名患者,2周后31人咳嗽症状明显缓解,4人对激素反应不佳。亚急性咳嗽(14/15)和慢性咳嗽组(17/20)治疗反应良好,两者未见统计学差异(χ^2=0.588,*P*=0.443)。

3 讨论

本研究首次报道了亚急性咳嗽病人中约30% FENO水平高于正常值范围,多数FENO增高亚急性咳嗽患者对ICS治疗反应良好。有研究报道部分PIC病人可能对口服激素或ICS治疗有效,这提示在急性上呼吸道感染后出现的PIC,可以考虑评估FENO,以便及时针对病因治疗[2]。

FENO主要反映气道嗜酸性粒细胞炎症已经得到大家的认可[4-6, 8, 10]。本研究检测的30例FENO≥25 ppb的病人中,超过60%存在嗜酸性粒细胞炎症,同时发现亚急性咳嗽病人FENO水平与痰嗜酸性粒细胞比例显著正相关,且亚急性咳嗽组FENO≥25 ppb比例占28.8%。近期广州呼吸疾病研究所报道上呼吸道感染后亚急性咳嗽中PIC病人约30%具有嗜酸性粒细胞炎症,其中CVA占14.3%,EB占18.5%[11],两者之和为32.8%,与本研究结果基本一致。而山东省青岛市的调查发现,亚急性咳嗽中CVA占49.65%[1],这可能与地区环境及气候差异有关。上述研究提示亚急性咳嗽病人FENO增高需考虑患者存在嗜酸性粒细胞炎症,同时支持亚急性咳嗽病人常规开展FENO检查。

2016年系统评价显示FENO可以作为未用激素时检查的精确指标,尤其适用于慢性咳嗽[12]。全国多中心慢性咳嗽病因调查研究中,CVA和EB分别占32.6%和17.2%[3]。北京市慢性咳嗽病因调查结果显示CVA和EB分别占33.3%和4.9%[13]。FENO可以作为慢性咳嗽病因鉴别诊断的重要参考,FENO增高提示痰嗜酸性粒细胞炎症[4, 8, 12, 14]。在儿童慢性咳嗽研究中,FENO>22.5 ppb可用以鉴别CVA和非CVA,敏感性和特异性分别为84%和94.3%[15]。本研究发现相对于亚急性咳嗽组,FENO水平在慢性咳嗽组更高,但两组FENO≥25 ppb的比例无显著差异;可进一步支持FENO在慢性咳嗽病因鉴别的重要作用,也提示FENO可能成为亚急性咳嗽病因分析的重要指标。

哮喘是一种异质性疾病,临床上具有多种表型,ICS仍然是哮喘治疗的主要药物[16],然而不同哮喘表型ICS治疗反应不一。因此寻找ICS反应敏感指标显得非常重要。研究表明FENO可以作为哮喘病人激素治疗反应性的重要依据[4]。然而FENO多高更可能反应激素治疗反应性目前尚存在争议。Cowan等[7]报道FENO≥35 ppb和诱导痰嗜酸性粒细胞比例≥3%,可以预测ICS治疗反应性,其曲线下面积分别为0.754和0.848。有研究报道不明原因慢性咳嗽患者使用激素治

疗的FENO优化起始水平为33.9 ppb[17]。广州呼吸疾病研究所近期在Chest报道FENO可以作为慢性咳嗽激素治疗反应性的标志，最佳临界值为31.5 ppb，其特异性达91.4%，而敏感性仅为54%[18]，提示FENO增高判断ICS治疗反应性的准确性高，另一方面也提示很多病人低于31.5 ppb也可能从ICS获益。本研究观察性分析FENO≥25 ppb的病人ICS治疗反应性，不论亚急性咳嗽还是慢性咳嗽，多数病人可以从ICS获益。支持在病因不明确的情况下，FENO增高可以对患者的经验性吸入激素治疗起到指导作用，尤其适合没有支气管激发试验或者诱导痰检测的时候对患者进行经验性治疗[17]。

值得注意的是，本研究有5例FENO<25 ppb，对ICS治疗同样反映良好，进一步痰细胞分类示嗜酸性粒细胞炎症表型。支持前期报道的FENO在预测ICS(或激素)治疗反应性的高特异性和低敏感性[18]。实际上在我们的早期观察中，已经注意到FENO在中低水平并不能鉴别气道炎症表型(未发表)。提示FENO结合诱导痰细胞分类检查更有利于准确判断哮喘炎症表型及ICS治疗反应性。

本研究发现在诊断为过敏性咳嗽病人中FENO值也较PIC和UACS组显著增高，支持FENO检测及结果分析中需考虑过敏因素的影响。在前期本课题组报道的南方地区正常人FENO调查中发现，正常人男性(18.80±7.91) ppb，女性(15.05±8.15) ppb，多因素分析显示FENO主要影响因素为过敏状态[19]。有研究也证实过敏性哮喘病人相对于非过敏性哮喘病人，其FENO值更高[20]。同时提出FENO增高可能作为婴幼儿喘鸣未来发展为哮喘的预测指标[21]。提示FENO可能用于过敏性咳嗽的诊断，同时FENO增高的未诊断为哮喘的患者，有必要持续关注，以便更早期发现哮喘并予以早期干预，然而FENO增高对哮喘长期预测作用尚有待进一步临床验证。

本研究具有明显的局限性，(1)本研究为观察性研究，亚急性咳嗽病人的长期预后尚不清楚，且只观察了2周的治疗反应性，FENO长期预测效果尚须进一步验证；(2)在病因分析中，医院目前不能开展支气管激发试验，CVA和EB并不能鉴别诊断，但在既往实践中，我们发现EB占比不超过5%，因此本研究FENO增高的咳嗽患者更多代表CVA；(3)研究结果尚须更大样本，利用前瞻性队列研究予以验证。

总之，本研究发现亚急性咳嗽病人FENO增高较为普遍，且多数FENO增高亚急性咳嗽患者同慢性咳嗽一致，对ICS治疗反应良好，支持FENO作为亚急性咳嗽经验性吸入激素治疗的重要参考指标。

参考文献：

[1] 陈建攸, 唐华平, 李 猛, 等. 青岛市亚急性、慢性咳嗽中咳嗽变异性哮喘的发病率及相关因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(8): 1395-7.

[2] Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129(1 Suppl): 138S-46S.

[3] Lai K, Chen R, Lin J, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China[J]. Chest, 2013, 143(3): 613-20.

[4] 中国医师协会呼吸医师分会. 无创气道炎症评估支气管哮喘的临床应用中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(5): 329-41.

[5] Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes [J]. Eur Respir J, 2015, 46(3): 688-96.

[6] Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(4): 290-300.

[7] Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(4): 877-83.

[8] 张永明, 林江涛, 苏 楠, 等. 呼出气一氧化氮检测在慢性咳嗽病因诊断中的价值[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(18): 1254-8.

[9] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2009版) [J]. 中华全科医师杂志, 2009, 8(9): 608-13.

[10] Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma[J]. Thorax, 2015, 70(2): 115-20.

[11] Lai K, Lin L, Liu B, et al. Eosinophilic airway inflammation is common in subacute cough following acute upper respiratory tract infection[J]. Respirology, 2016, 21(4): 683-8.

[12] Guo Z, Wang Y, Xing G, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide in asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. J Asthma, 2016, 53(4): 404-12.

[13] 刘国梁, 林江涛. "不明原因"慢性咳嗽的病因构成和临床特征分析 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 422-5.

[14] Hsu JY, Wang CY, Cheng YW, et al. Optimal value of fractional exhaled nitric oxide in inhaled corticosteroid treatment for patients with chronic cough of unknown cause[J]. J Chin Med Assoc, 2013, 76(1): 15-9.

[15] 朱海艳, 于兴梅, 郝创利, 等. 呼出气一氧化氮测定对儿童咳嗽变异性哮喘的诊断价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(5): 352-5.

[16] 刘 璐, 王贵佐, 韩 冬, 等. 阿奇霉素治疗支气管哮喘疗效及安全性的系统评价[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(1): 83-7.

[17] Maniscalco M, Faraone S, Sofia M, et al. Extended analysis of exhaled and nasal nitric oxide for the evaluation of chronic cough [J]. Respir Med, 2015, 109(8): 970-4.

[18] Yi F, Chen R, Luo W, et al. Validity of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of corticosteroid-responsive cough [J]. Chest, 2016, 149(4): 1042-51.

[19] 熊 健, 赵海金, 吕燕华, 等. 南方地区健康成人呼出气一氧化氮正常参考值的测定及其影响因素分析[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(7): 529-32.

[20] Arroyave WD, Rabito FA, Carlson JC, et al. Asthma severity, not asthma control, is worse in atopic compared with nonatopic adolescents with asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 116(1): 18-25.

[21] Wandalsen GF, Solé D, Bacharier LB. Identification of infants and preschool children at risk for asthma: predictive scores and biomarkers[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2016, 16(2): 120-6.

(编辑：孙昌朋)